

昭45-22959

⑩特許公報

④公告 昭和45年(1970)8月3日

発明の敵 1

(全4頁)

1

2

④錠剤の製造方法

①特 願 昭41-76216
②出 願 昭41(1966)11月21日
優先権主張 ②1965年12月10日③アメ
リカ国④513094
②発 明 者 クート・ハンス・ウィリヒ
アメリカ合衆国ニュージャージー州
クランバリー・ブライナード・ド
ライブ22
①出 願 人 カーター・ワレス・インコーポレ
ーテッド
アメリカ合衆国ニューヨーク州ニ
ューヨーク市パークアベニュー
2
代 表 者 ウィリアム・カーライル・シンガ
ーソン
代 理 人 弁理士 成島光雄

発明の詳細な説明

本発明は錠剤製造方法に関する。更に詳細には、
本発明は標準の操作状態に於いては、錠剤機の金
型やポンチに通常接着する傾向を有する物質或い
はそれら物質の組合せから実用に供し得る錠剤を
製造することの出来る新規な錠剤製法に関するも
のである。

室温より温度が僅かに高くなると溶融する薬性
物質或いは粘着性の薬性物質、薬性物質を薬学的
に受容され得且つその活性物質が使用者に対し生
理学的に効力を有するような錠剤に圧縮する問題
は製薬界の多年にわたる課題であつた。上記の室
温より温度が高くなると溶融する物質を強い圧縮
力で錠剤に圧縮せんとすると、圧縮により生ずる
熱のため往々にしてその活性成分が溶解してしま
う。又一度溶解した物質を再凝固させると、その
結果得られる錠剤は分解若しくは溶解速度が遅く、
従つてその活性物質が所望とされる速さで患者の
体内に浸透されない。更に、高い圧縮力に起因す

る溶解の結果、商業的に使用不可能な破碎又は積
層化された錠剤の製成率が高くなる。

一方、より低い圧縮力を用いると、錠剤造粒の
一部が錠剤機の金型やポンチの表面に付着し易く、
その結果得られる錠剤は物理的に変形したものと
なつてしまう。

これまで室温より温度が僅かに高くなると溶融
する物質、或は粘着性のある物質を含んだ満足す
べき錠剤の種々の製法が提案されてきた。そのう
ちの一つの方法は錠剤造粒に一般に用いられる賦
形剤の量を極めて増大させることである。或る場
合には此の方法により満足すべき錠剤を製造する
ことも可能であるが、このような錠剤は通常標準
の錠剤薬よりもずっと大きく、その大きなサイズ
のため商業的見地から満足すべきものとは云えな
い。

本発明の目的の一つは室温より温度が僅かに高
くなると溶融する物質、或は粘着性のある物質の
一つ又はそれ以上を含む満足すべき錠剤の製法を
提供することである。

本発明の他の目的は低い溶解性及び又は付着性
の物質の一つ又はそれ以上を含み、且つ満足すべ
き分解若しくは溶解速度を有するような満足し得
る錠剤薬の製法を提供することである。本発明の
更に他の目的はテイバメート (tybamate) を含
む満足すべき錠剤薬を製成することである。本発
明の上記及びその他の目的は本分野の熟練者には
以下の明細より明らかとなろう。

本発明は、その広い面に於いては、室温より温
度が僅かに高くなると溶融する物質、或いは粘着
性のある物質を含んだ錠剤粗粒から満足すべき圧
縮錠剤を製成する方法に関し、該方法は以下の過
程より成る。即ち、

- 錠剤金型に以下に説明する研磨物質を主体と
した第1の錠剤粗粒を導入し、
- 上記第1の粗粒を強度の圧縮力の下に錠剤状
に圧縮し、
- 上記研磨材を主体とした錠剤を上記錠剤金型

- から放出し、
- (d) 上記錠剤金型に室温より温度が僅かに高くなると溶解する物質、或いは粘着性のある物質を主体とした粗粒を導入し、
- (e) 上記第 2 の粗粒を弱い圧縮力で最終商品となる錠剤に圧縮し、
- (f) 上記錠剤を上記錠剤金型から放出し、
- (g) 上記過程(a)から(f)を所望数の最終商品となる錠剤が製出されるまで繰り返す。

本発明の方法により満足すべき錠状薬剤に加工し得る室温より温度が僅かに高くなると溶解する物質としては、例えば、テイバメート、メフェネジン (mephensin)、グアイアネジン (guaianesin)、テオフィリン (theophylline)、メプロバメート-水酸化アルミニウム複合物等が挙げられる。

本明細及び特許請求の範囲に於いて最終商品となる錠剤及び研磨材を主体とした錠剤の製剤過程に用いられる圧縮力に対して用いられた「弱い」「強い」という用語は標準の製剤操作に於いて通常用いられるものより弱い、若しくは強い圧縮力を意味するものである。

例えば室温より温度が僅かに高くなると溶解する物質、或いは粘着性のある物質から錠剤を製成する場合、ポンチ表面で削つて一平方インチ当り約 2~8 トンの範囲内、好適には平方インチ当り約 4 トンの圧縮力を与えることにより所望の好適な錠剤が得られることが分つた。この範囲の圧縮力は錠剤製剤標準に比してかなり低く、通常錠剤機の金型及びポンチ表面に付着し、従つて物理的に変形し現錠剤が製出されてしまう。しかしこのような低い圧縮力を本発明の過程に用いると、好適な分解及び溶解速度を有した優れた錠剤が生成される。

研磨材を主体とした錠剤の製成に用いられる強い圧縮力は平方インチ当り約 1.5 から約 2.5 トンの範囲内或いはそれ以上である。圧縮力が強ければ強い程ポンチ及び金型壁の清浄効果が良くなることが分つたので、圧縮力の上限は一般に加工に用いられる錠剤機の物理的能力により決定される。本発明の好ましい面に於いては、最終商品となる錠及び研磨材を主体とした錠剤の圧縮時にポンチのダイ空洞内への浸入度を変えることにより最高の結果が得られることが分つた。最終商品となる錠剤の圧縮には約 1/8 インチ又はそれ以下の

浸入度が、又削研磨材を主体とした錠剤の圧縮に於いては 3/8 インチ又はそれ以上の浸入度が好適である。研磨材を主体とした錠剤の圧縮に於いて浸入度を深くすると金型壁にそつた錠剤の行程が増し、従つて最大の金型壁清浄効果が得られる。

本加工に用いられる研磨材を主体とした物質は金型壁及びポンチ表面を破損することなく効果的に清浄し得るよう充分研磨性を有した物質である。更に汚染を避けるため、これらの物質は無毒性であることが好ましい。更に又、能率及び経済上の理由から、これら物質は、好ましくは複雑な粒化過程を必要とせずに、凝集性の錠剤に容易に圧縮し得るものであることが望ましい。

本発明の実施に好適に用いられる研磨材を主体とした物質は例えば、ラクトーゼ、木材セルローズ、水酸化マグネシウム、リン酸トリカルシウム、リン酸ジカルシウム及びそれらの混合物である。

以下に記す組成物は、本発明に於いて、金型及びポンチを効果的に清浄する研磨材を主体とした錠剤を製成するのに用いられる代表的な組成物である。組成物 1~4 はその成分を精密に混合した後直ちに錠剤加工出来るが、組成物 5 は既知の方法で錠剤加工する前に粒化工程を経なければならぬ。カッコ内のパーセントは最適組成物を示す。

組成物 1

成 分	重量 %
無水ラクトーゼ	65-90 (75)
木材セルローズ	10-35 (24.5)
ステアリン酸マグネシウム	0.5-1.0 (0.5)

組成物 2

成 分	重量 %
無水ラクトーゼ	65-90 (75)
水酸化マグネシウム	10-35 (24.5)
ステアリン酸マグネシウム	0.5-1.0 (0.5)

組成物 3

成 分	重量 %
無水ラクトーゼ	65-90 (75)
木材セルローズ	5-18 (12.5)
水酸化マグネシウム	5-18 (12.0)
ステアリン酸マグネシウム	0.5-1.0 (0.5)

組成物 4

成 分	重量 %
無水ラクトーゼ	97-99 (98)
ステアリン酸マグネシウム	1-3 (2)

組成物 5

5

成 分	重量 %
リン酸トリカルシウム	40-60 (50)
ラクトーゼ(一水塩)	30-40 (35)
デン粉	8-12 (10)
アカシア	2-5 (3)
ステアリン酸マグネシウム	1-3 (2)

本発明により錠剤加工される室温より温度が僅かに高くなると熔融する物質、或いは粘着性のある物質は本分野に熟練した人には良く知られた方法で、活性物質を通常の賦形剤と合成することにより製成される。本発明の技術により所望の錠剤に圧縮される好適な粗粒は少くとも50重量%の室温より温度が僅かに高くなると熔融する物質、或いは粘着性物質と、約10-約30重量%の適当な充填材と、約5-約20重量%の分解剤と約2-約15重量%の結合剤と、約1-約5重量%の潤滑剤とを含む。

一般に、従来の賦形剤は全て本発明の実施に用いることが出来る。しかし、木材セルローズが最も好適な充てん剤であることが明らかとなつた。

例えば、テイバメート細粒を錠剤に合成するのに好適な粗粒の一例は次の組成を有している。

成 分	重量%
テイバメート	67.0
木材セルローズ	16.0
デン粉	12.0
ゼラチン	3.5
ステアリン酸	1.5

本発明の過程は、標準2重回転式錠剤プレスにより好適に遂行することが出来、該プレスに於いては、多数の金型を設け、それらはヘッドが一回転する毎に金型1個当り2個の錠剤が圧縮され且つ放出されるようになされている。又2個の供給ホッパーが設けられ、そのうちの1つは研磨組成物で満たされ、他の1つは最終商品を製成する粗粒で満たされている。

上記プレスは、ヘッドが最初の半回転する間に、各連続金型に研磨物質が充てんされ、更に平方インチ当り約15-25トンの圧力で、且つ約3/8インチ又はそれ以上のポンチ侵入度で錠剤に圧縮されるように調整されている。このようにして形成された錠剤は放出されて適当な容器に集められる。

このサイクルはヘッドが次の半回転する間に繰り返される。即ち最終商品となる粗粒を用い、そ

6

れを平方インチ当り約2-8トンの圧力下に且つ約1/8インチ又はそれ以下のポンチ侵入度で圧縮する。

生成された研磨材を主体とした錠剤は勿論適当な手段により破砕し、それを本発明の実施に再び用いることが出来る。

次の例は本発明の実施例を示すものである。

本発明を実施することによりテイバメート錠剤を製成した。67.0部のテイバメート粉末を3.5部のゼラチン(10%溶液として用いた)で被覆することによりテイバメート粗粒を形成した。得られた粗粒を乾燥した後、13部の木材セルローズを混合し、再び1.5部のデン粉(5%のデン粉濃度を有するペーストとして適用)で被覆した。乾燥した2重被覆粗粒を3.0部の木材セルローズ、1.05部のデン粉及び1.5部のステアリン酸と混合して最終的な粒状体を得た。

この粒体を、直径7/16インチのダイを備えた標準2重回転式錠剤プレスを用いて錠剤に圧縮した。

使用した研磨物質は次の組成を有していた。

成 分	重量%
無水ラクトーゼ	65-90 (75)
木材セルローズ	10-35 (24.5)
ステアリン酸マグネシウム	0.5-1.0 (0.5)

本発明に従つて、テイバメート粗粒及び研磨物質から錠剤を圧縮した。製品錠剤に対するポンチ侵入度は1/8インチに保持したが、圧縮力は以下に示す如く変えた。又研磨物質の錠剤加工に於いては、ポンチ侵入度及び圧縮力を各々3/8インチ、及び平方インチ当り22トンとした。

このようにして製成されたテイバメート錠剤を肉眼で検査し、更にそのサンプルを分解度検査法 u. s. p. / 6 を用いて分解度をテストした。

サンプルNo. 1 に示した錠剤は軟かすぎて商業的扱い及び使用が不能であることが分つた。又サンプルNo. 5-9 に示す錠剤は破砕若しくは和屑化しており、従つて商業的に受容され得ないものであることが認められた。

本発明に従つて製成され、サンプルNo. 2-4 に示した錠剤は良形の商業的に受容され得る錠剤であつた。

結果は以下の通りである。

45

7

サンプルNo	圧縮力 (トン/平方インチ)	分解時間
1	0	5秒
2	2.1	10秒
3	4.2	30秒
4	6.3	2分
5	14.0	10分
6	18.2	11分
7	22.4	8分
8	26.6	8分
9	30.8	8分

上の表より明らかな如く、本発明により製成された錠剤は優れた分解性をも有している。

本発明はその広い面に於いて、以上に述べた過程、方法及び組成物のみに限定されず、本発明の原理から逸脱せずに且つその主な利点を犠牲にすることなしに、添付した特許請求の範囲内に於いて変形が可能である。

例えば、本発明方法は、製薬産業に用いられる例えば座薬のような他の軟性物質の圧縮にも用いることが出来る。座薬製剤や賦形剤より形成される塊粒は本特許請求の方法に従い、適宜の金型及びポンチを用いて圧縮し、通常の座薬の形状を有したものを製造することが出来る。

圧縮される座薬塊粒には、例えば収れん剤としてビスマス、局部麻酔剤としてベンゾカイン及びトランキライザーとしてメプロバメートを含ませ

8

しめてもよい。又各種製剤をカルボワックスー4000～6000及び賦形剤として適当な充填剤を用いて粒化することも出来る。

カルボワックスー6000、塩炭酸ソーダ及び重リン酸ナトリウムを含む泡起性緩下剤座薬組成物を本発明の方法により圧縮した。

特許請求の範囲

1 室温より温度が僅かに高くなると溶融する物質、或いは粘着性物質を含む粗粒を圧縮して錠剤を成形するに当り、

10 a) 錠剤金型にラクトーゼ、木材セルローズ、水酸化マグネシウム、リン酸トリカルシウム、リン酸ジカルシウムより成る群より選ばれた研摩物質を主体とした第一の粗粒を導入し、

15 b) 上記第1の粗粒を強度の圧縮力の下に錠剤状に圧縮し、

c) 上記の錠剤を上記錠剤金型から放出し、

20 d) 上記錠剤金型に室温より温度が僅かに高くなると溶融する物質、或いは粘着性物質を主体とした第2の粗粒を導入し、

e) 上記第2の粗粒を弱い圧縮力で最終商品となる錠剤に圧縮し、

f) 上記錠剤を上記金型から放出し、

25 g) 上記工程a)からf)を所望数の製品錠剤が製出される迄繰り返す。

以上の工程より成る錠剤の製造方法。